

ESTUDO FOURIER: EVOLOCUMABE E DESFECHOS CLÍNICOS EM PACIENTES COM DOENÇA CARDIOVASCULAR

EVOLOCUMAB AND CLINICAL OUTCOMES IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASE

Pedro Henrique Pedruzzi Segato¹; Lucas Wagner Görtz¹; Mauricio Carvalho¹

Dr. Eugene Braunwald is quoted saying “This is like the era of the statins coming in. It’s a new ballgame.”

O uso de estatinas e a consequente diminuição do colesterol LDL comprovadamente reduz eventos cardiovasculares. Esse efeito é ainda maior quando tais medicamentos são associados, por exemplo, a um inibidor de absorção do colesterol. O estudo IMPROVE-IT, que utilizou uma associação de estatinas com ezetimibe, diminuiu os níveis médios de colesterol LDL na população estudada para 54mg/dl (os menores até então) e comprovou seu benefício. Nesse cenário, a busca por novas terapêuticas a fim de reduzir ainda mais os níveis de colesterol LDL propiciou o estudo FOURIER, que teve como objetivo avaliar o evolocumabe.

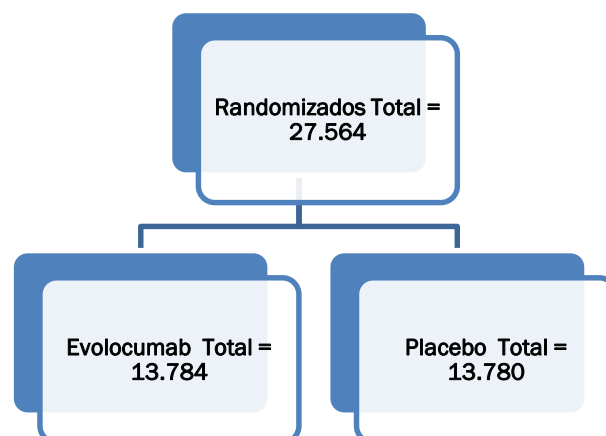
O evolocumabe é um anticorpo monoclonal que inibe a pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9), responsável pela degradação de receptores de LDL (LDL-r) na superfície do hepatócito. O efeito final é um aumento da expressão de LDL-r com consequente redução dos níveis séricos de LDL.

Os inibidores da PCSK9 têm emergido como uma classe de medicamentos que efetivamente reduzem os níveis de LDL colesterol em aproximadamente 60%. Estudos genéticos mostraram que a perda de alelos que inibem a função da PCSK9 reduziu as taxas de infarto agudo do miocárdio (IAM). Além disso, outros estudos de fase 2 e 3 também com inibidores da PCSK9 demonstraram redução do risco cardiovascular, porém com um número baixo de eventos registrados (apenas 100).

Para comprovar o efeito positivo dos inibidores da PCSK9, o FOURIER testou a eficácia e segurança do evolocumabe associado à terapia com estatinas de moderada/alta-intensidade em pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica clinicamente evidente.

Foi um estudo duplo-cego, randomizado, placebo-controlado e multicêntrico. Foram comparados, de forma prospectiva, dois grupos de pacientes, os quais foram divididos conforme demonstrado na figura 1. O tempo médio de seguimento foi de 2,2 anos em um total de 27.564 pacientes de 49 países diferentes.

Figura 1: Desenho do Estudo



1- Complexo Hospital de Clínicas / Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Paraná, Brasil.

Contato do Autor / Mail to:

Pedro Henrique Pedruzzi Segato- segatopedro@yahoo.com.br

Rua General Carneiro, 181, Alto da Glória, Curitiba, Paraná. CEP 80060-900

Foram incluídos no estudo homens e mulheres entre 40-85 anos com evidência clínica de doença cardiovascular aterosclerótica (IAM, acidente vascular cerebral não hemorrágico [AVCi] e doença arterial obstrutiva periférica [DAOP] sintomática) e alto risco cardiovascular.

Todos os pacientes deveriam ter um colesterol LDL em jejum ≥ 70 mg/dl ou não-HDL ≥ 100 mg/dl, triglicérides ≤ 400 mg/dl e estar sob tratamento otimizado com estatinas de moderada/alta intensidade, definido como no mínimo atorvastatina 20 mg +/- ezetimibe, ou terapêutica equivalente. A dose do evolocumabe foi de 140 mg a cada 2 semanas ou 420 mg em dose única mensal, subcutânea.

Os dados foram coletados pelo patrocinador do estudo (Amgen®) e analisado pelo mesmo grupo do estudo Trombólise no Infarto Agudo do Miocárdio (TIMI).

Dentre todos os pacientes eleitos para o estudo, 81,1% apresentavam história prévia de IAM, 19,4% de AVCi e 13,2% de DAOP. Além disso, 69,3% deles estavam sob uso de terapia de alta intensidade com estatinas e 29,7% com terapia de moderada intensidade. As terapias secundárias mais utilizadas pelos participantes do estudo foram os antiagregantes plaquetários (92,3%), iECA/BRA/espironolactona (78,2%) e os β -bloqueadores (75,6%). A média de idade em ambos os grupos foi de 62,5 anos e 3/4 dos participantes eram homens, a maioria de raça branca (85%).

O objetivo primário do estudo foi um composto de morte por causas cardiovasculares, AVC, IAM, hospitalização por angina instável e revascularização coronariana. Os três objetivos secundários foram: morte por evento cardiovascular, AVC e IAM.

De início, a população estudada apresentava níveis médios de LDL de 92mg/dl, os quais foram reduzidos em 56 mg/dl – valor médio absoluto. Cabe destacar que esse efeito foi mantido ao longo do tempo no grupo evolocumabe, atingindo o alvo terapêutico já dentro das primeiras 4 semanas de tratamento, conforme demonstrado na figura 2.

O evolocumabe manteve níveis absolutos de LDL < 70 mg/dl em 87% dos pacientes, < 40 mg/dl em 67% deles, e < 25 mg/dl em 42% dos pacientes do grupo, com significância estatística quando comparado ao grupo placebo ($p < 0,001$). Além disso, apresentou efeito adicional de redução dos níveis séricos de colesterol não-HDL em 52% e da apolipoproteína B (proteína transportadora de LDL para os tecidos) em 49%.

Em relação aos desfechos cardiovasculares primários agrupados, 1388 pacientes apresentaram tais eventos no grupo evolocumabe (9,8%) versus 1563 pacientes no grupo placebo (11,3%), redução de 15% no risco de incidência ($\text{hazard ratio} = 0,85$; 95% CI- 0,79 a 0,92; $p < 0,001$). Estima-se que esse efeito seja cumulativo ao longo do tempo, uma vez que no 1º e no 2º ano de acompanhamento esses desfechos foram 12% e 19% menos frequentes, respectivamente.

Da mesma forma, o evolocumabe reduziu os desfechos cardiovasculares secundários em 20%, quando comparado ao grupo placebo (816 x 1013 pacientes), também com efeito benéfico cumulativo ao longo do tempo: 16% de redução no 1º ano e 25% redução no 2º ano de seguimento ($\text{hazard ratio} = 0,80$; 95% CI- 0,73 a 0,88; $p < 0,001$).

A respeito dos desfechos analisados separadamente, o evolocumabe reduziu taxas de IAM em 27%, AVCi em 25% e revascularização coronariana em 22%, valores estatisticamente significativos quando comparados ao grupo placebo ($p < 0,001$).

No entanto, cabe ressaltar que a droga não reduziu mortes por causas cardiovasculares ($\text{hazard ratio} = 1,05$ [0,88-1,25]), revascularização por angina instável ($\text{hazard ratio} = 0,99$ [0,82-1,18]), internamento por IC descompensada ($\text{hazard ratio} = 0,98$ [0,8-1,13]) ou morte por qualquer causa ($\text{hazard ratio} = 1,04$ [0,91-1,19]).

Todos os benefícios do evolocumabe foram mantidos independentemente do quartil em que os níveis de LDL dos pacientes se encontravam no começo do estudo (Q1 < 80 mg/dl; Q2 80- < 92 mg/dl; Q3 92-109mg/dl; Q4 > 109 mg/dl), com benefício também cumulativo ao longo do tempo observado e a despeito do uso prévio de estatinas e/ou ezetimibe.

Não foi verificada diferença significativa nos efeitos adversos entre os dois grupos ao longo do tempo. Além disso, não se observou maior desenvolvimento de alterações neurocognitivas e/ou início de diabetes mellitus em pacientes submetidos a intervenção medicamentosa, hipóteses cogitadas no início da pesquisa.

Apesar dos benefícios citados com o uso do evolocumabe para a população de alto risco cardiovascular, o estudo FOURIER culminou com um número necessário para tratar (NNT) de 74 para evitar apenas 1 desfecho secundário. Isso traduz-se em um custo aproximado de 3 milhões de reais (preço da dose mensal no Brasil em abril de 2017 \cong R\$1.500,00) para reduzir um evento dentre os seguintes: IAM, AVC ou morte por causa cardiovascular. No entanto, especialistas calculam que o estudo completo englobando um seguimento de 4 anos prevê um NNT= 25 para redução de desfechos secundários.

Outra limitação do estudo que deve ser destacada é o curto tempo de seguimento do ensaio clínico (2,2 anos) quando comparado a outros estudos com terapias antilipemiantes (média de 5 anos de seguimento), sendo impossível prever eventuais efeitos adversos da medicação ao longo do tempo.

Dessa forma, conclui-se que a redução dos níveis séricos de LDL colesterol para um valor médio de 30 mg/dl observada no estudo FOURIER foi benéfica em pacientes de alto risco cardiovascular, sem trazer prejuízos adicionais a essa população. Porém, mais estudos com o evolocumabe ainda são necessários para corroborar seu verdadeiro custo-benefício a longo prazo.

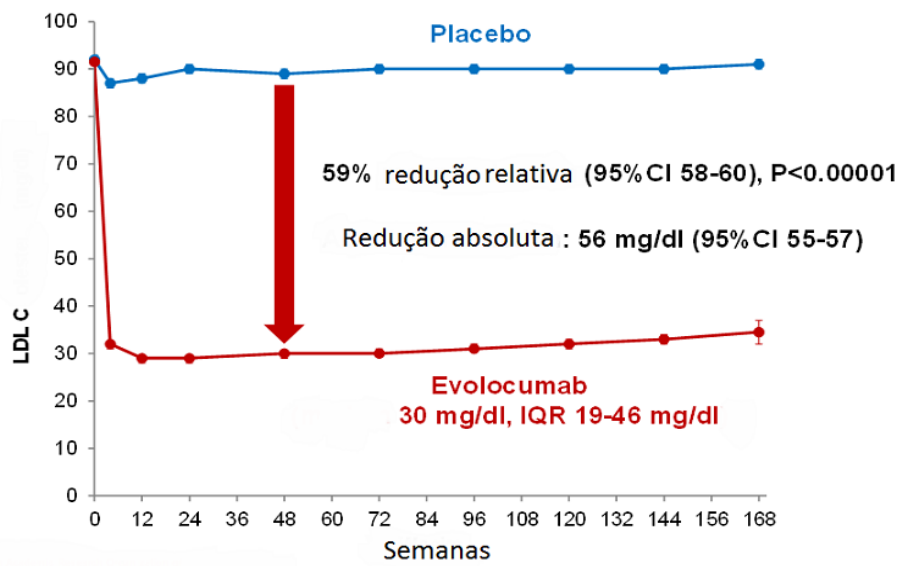


Figura 2: Níveis de LDL ao longo do estudo.

REFERÊNCIAS

1. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med. 2017 Mar 17. doi: 10.1056/NEJMoa1615664. [Epub ahead of print].

